

Камалов А.А.^{1,2}, Охоботов Д.А.^{1,2}, Дзитиев В.К.^{1,2},
Карпов В.К.^{1,2}, Низов А.Н.^{1,2}

УДК 616.697-021.6.
DOI 10.25694/URMJ.2018.09.33

Анализ неудач консервативного лечения клинических форм мужской инфертильности

1 — Медицинский научно-образовательный центр МГУ имени М.В. Ломоносова, 2 — МГУ имени М.В. Ломоносова, факультет фундаментальной медицины, кафедра урологии и андрологии, г. Москва

Kamalov A.A., Okhobotov D.A., Dzitiyev V.K., Karpov V.K., Nizov A.N.

Analysis of failures of conservative treatment of clinical forms of male infertility

Резюме

При обследовании 1012 супружеских пар мужской фактор инфертильности был выявлен в 54,7% ($p \leq 0,05$). Для достоверности оценки результатов коррекции сперматогенеза и эффективности процедур ВРТ (ЭКО-ИКСИ), было отобрано 292 мужчин (28,8%) с фактором инфертильности и здоровыми женами. При этом у 196 человек этиологический фактор был известен и у 96 пациентов была установлена идиопатическая форма инфертильности (32,87%, $p \leq 0,05$). Пациентам было проведено 2 курса стимулирующей терапии в зависимости от этиологической причины или эмпирическая терапия в случаях наличия идиопатической формы. При отсутствии эффекта пары направлялись на ВРТ (ЭКО-ИКСИ). Результативность проводимого лечения в зависимости от наличия 1, 2 и более 2 факторов инфертильности, фиксировалась в таблицах SPSS® 17.0 (© SPSS Inc.), достоверность считалась программой Biostat, 6.1. Была выявлена прямая корреляция между клиническим вариантом инфертильности и частотой возникновения беременности в исследуемой группе, а также прямая корреляция между количеством внешних факторов и результатами лечения.

Ключевые слова: мужское бесплодие, инфертильность, неудачи лечения, тератозооспермия, ВРТ (ЭКО-ИКСИ)

Summary

In a survey of 1012 married couples, the male factor of infertility was detected in 54.7% ($p \leq 0.05$). For the reliability of evaluation of the results of spermatogenesis correction and the effectiveness of IVF (ICSI) procedures, 292 men (28.8%) were selected with an infertility factor and healthy wives. At the same time, in 196 people, the etiologic factor was known and in 96 patients idiopathic form of infertility was established (32.87%, $p \leq 0.05$). Patients were given 2 courses of stimulating therapy depending on the etiologic cause or empirical therapy in cases of the presence of an idiopathic form. In the absence of effect, couples were sent to IVF (ICSI). The effectiveness of the treatment, depending on the presence of 1, 2 or more 2 factors of infertility, was analysed in the SPSS® 17.0 (© SPSS Inc.) tables, the reliability was considered a program Biostat, 6.1. A direct correlation was found between the clinical variant of infertility and the frequency of pregnancy in the study group, and as well as a direct correlation between the number of external factors and the results of treatment.

Key words: male infertility, infertility, treatment failure, teratozoospermia, VRT (ECO-ICSI)

Введение

Патогенез мужской инфертильности сложен и очень часто имеет полиэтиологическую природу [1,2,3]. Влияние известных этиологических факторов (алиментарных, оксидантных, воспалительных, экологических и др.) повреждает отдельные звенья сперматогенеза [4,5,6]. С учетом сосредоточенности городского населения на ограниченных территориях негативное воздействие внешних факторов действует по принципу взаимного отягощения [4,6]. В этой связи выявление и коррекция всех факторов инфертильности в каждом случае имеет превалирующее

значение в определении тактики лечения индивидуальных нарушений сперматогенеза у мужчин [4,5,6].

Материалы и методы

Среди 1012 супружеских пар, обследованных на кафедре урологии и андрологии ФФМ МГУ имени М.В.Ломоносова, фактор инфертильности был выявлен у 554 мужчин (54,7%), и у 644 женщин (63,6%), причем только мужской фактор определялся у 292 мужчин (28,8%), только женский - у 382 женщин (37,7%). У 262 пар была выявлена обоюдная отягощенность (25,8%).

Отобранные в отдельную группу 292 мужчины (28,8%) с преобладающим фактором infertility, имели репродуктивно здоровых жен, причем у 96 пациентов был установлен идиопатический фактор (32,87%). Таким образом, общее количество пациентов с известными причинами мужского бесплодия составило 196 человек (19,36%) от общего количества обследованных пар.

Обращает на себя внимание то, что у большого количества infertильных пациентов было выявлено сразу несколько причин, обуславливающих бесплодие одновременно. Согласно дизайну исследования, в зависимости от количества выявленных факторов все мужчины были разделены на три подгруппы. Согласно данным, представленным в таблице 1, единственную явную причину infertility имели 88 пациентов (37,6%). В 204 случаях (62,4%) было выявлено 2 явных фактора и более. Например, у пациентов с крипторхизмом, одновременно присутствовали эндокринный и воспалительный факторы infertility, у пациентов с варикоцеле встречались инфекции передающиеся половым путем (ИППП) и.т.д. У пациентов с идиопатической формой infertility также встречались все варианты изменения спермограммы. Кроме того, параллельно, проводился анализ результатов коррекции сперматологического варианта нарушений по критериям Крюгера, в виде нормозооспермии, олигозооспермии, астенозооспермии, тератозооспермии, азооспермии.

Супружеские пары наблюдавшиеся в данном исследовании обследовались по стандартным протоколам, использующимся при проведении вспомогательных репродуктивных технологий у пациентов с infertility. При этом оценивались данные анамнеза, сведения о перенесенных урогенитальных заболеваниях, влияющих на фертильность (гонорея, хламидиоз, микоплазмоз, уреаплазмоз и пр.), изучались образ жизни пациента, выявлялись хронические заболевания, перенесенные хирургические операции, которые потенциально могли бы стать причиной невозможности зачатия естественным способом. Собирался репродуктивный анамнез у партнерш (наличие более ранних беременностей, роды, прерывания, наличие хронических заболеваний, особенности репродуктивного цикла. Пациентам проводился осмотр, в ходе которого оценивалась выраженность вторичных половых признаков, изучалось состояние поло-

вого члена, яичек, придатков яичек, выявлялись признаки варикоцеле, наличие артефактов в мошонке, состояние регионарных лимфатических узлов, состояние грудных желез, распределение волосяного покрова на теле и.т.д..

У мужчин проводилось исследование 2 - 3 спермограмм, полученных после 3-4 дневного воздержания в условиях максимального ограничения явных провоцирующих факторов (привычные интоксикации, температурные и алиментарные факторы, и.т.д.). Морфологическая оценка спермограммы проводилась в соответствии с критериями Крюгера. Для определения иммунного фактора проводился MAR-тест, с целью выявления сперматозоидов покрытых антиспермальными телами (АСАТ). При наличии сперматозоидов с антителами проводилось соответствующее лечение.

При необходимости, обследуемым пациентам назначались дополнительные методы диагностики для выявления специфических возбудителей (хламидии, уреаплазмы и.т.д.), исследование уровня половых гормонов (общий тестостерон, ГСПГ, пролактин, ФСГ, ЛГ, ТТГ, ингибин В, антимюллеров гормон), ультразвуковое исследование органов мошонки, мочевого пузыря, предстательной железы, семенных пузырьков, для определения структурных изменений и обнаружения аномалий в придатках, яичках и предстательной железе, в ряде случаев посткоитальное исследование анализа мочи.

Статистическую обработку полученных результатов выполняли на персональном компьютере с использованием программы SPSS® 17.0 (© SPSS Inc.). Данные анализировали методами описательной (дескриптивной) статистики. Для оценки достоверности различий использован параметрический метод (t-критерий Стьюдента), для оценки достоверности различий применен непараметрический метод (U-критерий Манна-Уитни). При уровне значимости $p \leq 0,05$ различия считали достоверными (статистически значимыми). При $p > 0,05$ различия считали статистически не достоверными.

Результаты и обсуждение

Согласно полученным результатам (таблица 1) нормальную (по критериям Крюгера) спермограмму имели 39 (13,3%) пациентов из 292, причем в группе с идиопатическими формами пациентов с нормальными показателями эякулята выявлено не было. У 4 пациентов условно

Таблица 1. Спермиологическая картина пациентов в зависимости от количества провоцирующих infertility факторов.

Формула эякулята пациентов (n=292)	Количество (n%)	1 фактор (n%)	2 фактора (n%)	Более 2 факторов (n%)
Нормозооспермия	39 (13,3%)	26 (66,6%)*	9 (23,07%)	4 (10,2%***)
Олигозооспермия	58 (19,8%)	23 (39,6%)*	19 (32,7%)**	16 (27,5%)
Астенозооспермия	94 (32,1%)	15 (15,9%)*	32 (34,04%)	47 (50,0%***)
Тератозооспермия	74 (25,3%)	16 (21,6%)*	27 (36,4%)**	31 (41,8%***)
Азооспермия	27 (9,24%)	8 (29,6%)	7 (25,9%)	12 (44,4%)
Итого	292	88 (30,1%)	94 (32,1%)	110 (37,6%)

Примечание: * - достоверность различий между 1 и 2 группами ($p \leq 0,05$);

** - достоверность различий между 1 и 3 группами ($p \leq 0,05$);

*** - достоверность различий между 1 и 4 группами ($p \leq 0,05$).

Таблица 2. Результаты лечения инфертильности в зависимости от сочетания факторов мужской инфертильности (абс, %).

Параметры	n, %	Факторы бесплодия		
		1 фактор	2 фактора	Более 2-х факторов
Всего (пациентов)	292	88*(30,1%)	94**(32,1%)	110***(37,6%)
Восстановление нормоспермии	126 (43,1%)	83*(94,3%)	28**(29,7%)	15***(13,6%)
Беременности после стимуляции	37(12,6%)	30*(34,0%)	6**(6,38%)	1***(0,9%)
Беременности после двух циклов ЭКО	134(45,89%)	74*(84,09%)	53**(56,3%)	7***(6,36%)
Неудачи лечения	158(54,1%)	14*(15,9%)	41**(43,6%)	103***(93,6%)

*- достоверность различий между общей группой и пациентами с 1 фактором ($p \leq 0,05$);

** - достоверность различий между общей группой и пациентами с 2 факторами ($p \leq 0,05$);

*** - достоверность различий между общей группой и пациентами с наличием более 2 факторов ($p \leq 0,05$);

нормальные показатели спермограммы были выявлены несмотря на наличие более 2 провоцирующих инфертильность факторов (10,2%).

После проведения 2 курсов эмпирического лечения в течение 6-12 месяцев, при отсутствии наступления спонтанной беременности, обследуемым парам было проведено 1-2 полных цикла ВРТ (ЭКО-ИКСИ). Анализ результатов лечения инфертильности у мужчин с различными провоцирующими факторами представлен в таблице 2.

Таким образом, согласно данным таблицы 2 было выявлено, что стимулирующая терапия позволила восстановить нормальную картину сперматогенеза у 126 пациентов (43,1%), свидетельствуя о ее существенной клинической значимости. На фоне проводимой терапии удалось зафиксировать 37 беременностей (12,6%), что также свидетельствует о эффективности ее использования при восстановлении мужской фертильности. После первого цикла ЭКО была выявлена 41 беременность, после второго цикла еще 56 (всего $n=97$, 37,7%). Таким образом, удалось добиться всего 134 беременностей в исследуемых супружеских парах (45,89%) инфертильных по мужскому фактору, а эффективность 1 попытки ЭКО (ICSI) в среднем составила 21,08%, что является средним показателем для 1 попытки такого метода лечения бесплодия пар инфертильных по мужскому фактору.

При анализе неудач в наступлении беременности, тем или иным способом были получены данные представленные в таблице 3.

Общая эффективность консервативной терапии мужской инфертильности, с учетом возможностей ВРТ, достоверно составила 45,89%, причем с помощью эмпирической терапии беременность удалось получить только в 37 случаях (12,6%). Тем не менее, количество пациентов с нормозооспермией достоверно увеличилось на 43,1%, причем у пациентов после коррекции 1 выявленного фактора нормозооспермии удалось добиться в 94,3% случаев, при наличии 2 факторов - в 29,7%, при наличии более 2 факторов - не выше 13,6%. Таким образом, чем более выражена активность факторов, прово-

цирующих инфертильность, и чем больше их выявлено, тем меньше шансов на восстановление нормальной формулы эякулята. Причем с учетом возможностей ВРТ при наличии 1 этиологического фактора удалось добиться беременности в 84,9% случаев, при наличии 2 факторов - в 56,3%, при наличии более 2 факторов всего лишь в 6,36%. Следовательно фактор взаимной отягощенности всего лишь 2 этиологических причин статистически достоверно снижает вероятность успеха более, чем на 28,5%, а при наличии более 2 факторов риск неудачи достигает 93,4% ($p \leq 0,05$).

Общая эффективность проводимого лечения в исследуемой группе мужчин с инфертильностью составила 45,89%. Тем не менее, несмотря на хорошие результаты в виде восстановления нормозооспермической формулы сперматогенеза, показателя фертильности и появления беременностей - во всех группах остались пациенты, у которых проводимая терапия оказалась неэффективной. Согласно таблице 2 таких пациентов оказалось 158 (54,1%). В этих парах, несмотря на наличие здоровых партнерш, добиться беременности, после курсов патогенетического лечения, курсов стимулирующих сперматогенез и двух полных протоколов ЭКО (ICSI), не удалось. Таким образом, у каждого второго пациента (54,1%) с мужским бесплодием современное высокотехнологичное и дорогостоящее лечение оказалось неэффективным.

Согласно данным таблицы 3 у пациентов с нормальной спермиологической картиной, на фоне лечения сопутствующих заболеваний и коррекции возможных факторов инфертильности, общее количество неудач при лечении составило в среднем 10,25%, при астенозооспермии - в среднем - 50,0%, при олигозооспермии в среднем 54,2%, при тератозооспермии - 70,2%, при азооспермии - 81,4%. Таким образом, чем более выраженные нарушения сперматогенеза у пациентов, тем выше риски неудачного лечения инфертильности у мужчин, причем в вариантах нормоспермии риск неудачи не превышает 10,25%, при олигозооспермии и астенозооспермии количество неудач в среднем составляет 50-54,2%. При тератозооспермии вероятность неудачи составляет

Таблица 3. Спермиологическая картина у пациентов с неудачными результатами терапии (абс, %).

Спермиология	Мужской фактор n=292, %	Нет беременностей n=158, %	Неудачи (%)
Нормозооспермия	39 (13,3%)	4 (10,25%)*	10,25%
Астенозооспермия	58 (19,8%)	29 (50,0%)*	50,0%
Олигозооспермия	94 (32,1%)	51 (54,2%)*	54,2%
Тератозооспермия	74 (25,3%)	52 (70,2%)*	70,2%
Азооспермия	27 (9,24%)	22 (81,4%)*	81,4%

*- достоверность различий между вариантом инфертильности и количеством беременностей при наличии того или иного варианта нарушения сперматогенеза ($p \leq 0,05$);

- 70,2%, для азооспермии даже при использовании TESE, при котором сперматозоиды выявлялись в 47,8% случаев, риск ожидаемой неудачи составляет не меньше 81,4%.

опсии яичка или придатка яичка, причем в нашем наблюдении риск неудачи статистически достоверно составил 81,4% ($p=0,0137$). ■

Заключение

Мужской фактор инфертильности встречается более, чем в 54,7% случаев, причем, чем больше провоцирующих факторов удастся выявить, тем меньше шансов на благополучный исход, хотя иногда можно добиться успеха и в самых тяжелых ситуациях. Проведение эмпирической терапии инфертильности очень важно, так как позволяет врачу полностью оценить репродуктивный потенциал сперматогенного эпителия пациента и добиться нормализации спермиологической картины в 43,1% случаев, причем компенсация всего лишь одного провоцирующего фактора, например курения, или санации пациента в случае выявления хронической инфекции позволяет получить беременность в 12,6% случаев. Чем тяжелее нарушения спермиологической картины у пациента, тем меньше шансов на благополучный исход при использовании эмпирической терапии, например у пациентов при наличии более 2 провоцирующих факторов наступление спонтанной беременности возникло лишь в 1 случае (0,9%). Интересно, что при наличии количественного и кинетического аспектов нарушения формулы эякулята риск неудачи достоверно составляет 50-54,2%, при тератозооспермии достигает уже 70,2%, а при наличии азооспермии наступление беременности возможно лишь при обнаружении сперматозоидов во время би-

Камалов Армаис Альбертович – академик РАН, д.м.н., профессор, директор Медицинского научно-образовательного центра МГУ имени М.В. Ломоносова, заведующий кафедры урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова; **Охоботов Дмитрий Александрович** – к.м.н., врач-уролог и старший научный сотрудник научного отдела урологии и андрологии Медицинского научно-образовательного центра МГУ имени М.В. Ломоносова, доцент кафедры урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова; учёный секретарь Российского Общества «Мужское здоровье»; **Дзitieв Виталий Казеханович** – к.м.н., заведующий урологической службой Медицинского научно-образовательного центра МГУ имени М.В. Ломоносова, научный сотрудник научного отдела «Урологии и андрологии» Медицинского научно-образовательного центра МГУ имени М.В. Ломоносова; **Карнов Валерий Кузьмич** – к.м.н., доцент кафедры урологии и андрологии факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова; **Низов Алексей Николаевич** – врач-уролог Медицинского научно-образовательного центра МГУ имени М.В. Ломоносова, аспирант факультета фундаментальной медицины МГУ имени М.В. Ломоносова; Автор, ответственный за переписку — Охоботов Дмитрий Александрович, e-mail: 14032007m@gmail.com, 89261727290.

Литература:

1. Amory JK., Drug effects on spermatogenesis. *Drugs Today (Barc)*. 2007 Oct;43(10):717-24. Review
2. Antohi E, Gales C, Nechifor M., Pharmacological agents that affect sperm motility. *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi*. 2011 Oct-Dec;115(4):1183-8
3. Babanov CA, Kosareva OV, Vorob'eva EV. Effect of local and general vibration on male reproductive health. *Gig Sanit*. 2012 Jan-Feb;(1):27-9.
4. Bozhedomov VA, Semenov AV, Konyshev AV, Lipatova NA, Pacanovskaja GM, Bozhedomova GE, Tret'jakov AV. Reproductive function in men with chronic prostatitis: disease history and microbiological risk aspects. *Urologiia*. 2015 Jan-Feb;(1):70-4, 76-8.
5. Esakky P, Moley KH. Paternal smoking and germ cell death: A mechanistic link to the effects of cigarette smoke on spermatogenesis and possible long-term sequelae in offspring. *Mol Cell Endocrinol*. 2016 Jul 14. pii: S0303-7207(16)30246-5.
6. Esteves SC., Clinical management of infertile men with nonobstructive azoospermia. *Asian J Androl*. 2015 May-Jun;17(3):459-70. Review.